



Μάθημα No. 4

Σε βάθος σπάνιες ασθένειες
σύνδρομο Alström

Erasmus + ID: KA210-ADU-0801C1ED- 20 May 2021

KOKKINO ΕΡΓΟ

Τι είναι αυτό?

Το σύνδρομο Alström (AS) είναι μια σπάνια πολυσυστηματική νόσος, που χαρακτηρίζεται από δυστροφία κώνων και ραβδίων, κώφωση, παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (CMD) και προοδευτική ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία.

Ο επιπολασμός στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική εκτιμάται ότι είναι 1 / 1.000.000, ενώ πολύ μεγαλύτερη συχνότητα έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους πληθυσμούς με υψηλό επίπεδο συγγένειας ή γεωγραφικά απομονωμένους. Έχουν περιγραφεί περισσότερες από 950 περιπτώσεις.

Η κλινική εικόνα, η ηλικία έναρξης και η σοβαρότητα της νόσου ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των οικογενειών αλλά και εντός της ίδιας οικογένειας. Η δυστροφία των κώνων και των ραβδίων, που συνήθως ξεκινά λίγες εβδομάδες μετά τη γέννηση με νυσταγμό και ακραία φωτοδυσφορία ή ευαισθησία στο φως, είναι προοδευτική και διατάζει στην τύφλωση, γενικά πριν από τη δεύτερη δεκαετία της ζωής. Οι περισσότεροι ασθενείς αναπτύσσουν ήπια έως μέτρια αμφοτερόπλευρη νευροαισθητηριακή κώφωση με αργή εξέλιξη. Η νόσος σχετίζεται με πολυοργανική ίνωση. Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών αναπτύσσουν CMD στη νεογνική ή την εφηβεία. Οι ασθενείς οποιασδήποτε ηλικίας διατρέχουν κίνδυνο αιφνίδιας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η παχυσαρκία που σχετίζεται με υπερφαγία, αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία είναι σταθερά κλινικά σημάδια που ξεκινούν νωρίς.

Η ηπατική ανεπάρκεια συνήθως ξεκινά κατά την παιδική ηλικία με στεάτωση (λιπώδες ήπαρ). Μερικοί ασθενείς έχουν κίρρωση, πυλαία υπέρταση και ηπατική ανεπάρκεια. Άλλα κοινά κλινικά σημεία είναι η χρόνια αναπνευστική νόσος (βρογχίτιδα/πνευμονία), η πνευμονική υπέρταση, τα μέσα και η υπερπρωτεϊναιμία. Η βραδεία εξέλιξη της νεφροπάθειας μπορεί να διατάζει σε τερματική νεφροπάθεια.

Οι ασθενείς έχουν χαρακτηριστικά πρόσωπα που περιλαμβάνουν λεπτά μαλλιά, πρώιμο πλέγμα, βαθουλωμένα μάτια, στρογγυλεμένο πρόσωπο και πυκνά αυτιά. Τα περισσότερα παιδιά έχουν τα χαρακτηριστικά πλατιά, μεγάλα και πλατυποδάχτυλα και τα δάχτυλα των χεριών και κοντά και επίμονα πόδια, ελλείψει πολυδακτυλίας ή συνδακτυλίας. Έχουν περιγραφεί ασθενείς με υπογοναδισμό (άρρενες) και υπερανδρογονισμό (γυναίκες). Στους περισσότερους ασθενείς, η νοημοσύνη είναι φυσιολογική, αλλά έχουν τεκμηριωθεί περιπτώσεις παγκόσμιας αναπτυξιακής καθυστέρησης και νοητικής αναπηρίας. Δεδομένου ότι ορισμένοι φαινότυποι αναπτύσσονται αργά, μπορούν να παρατηρηθούν μη κλασικές κλινικές εικόνες.

Πώς μεταδίδεται το σύνδρομο Alström;

Η μετάδοση είναι αυτοσωμική υπολειπόμενη. Συνιστάται γενετική συμβουλευτική.

Όπως προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο ALMS1 (2p13.1), του οποίου η μοριακή λειτουργία είναι άγνωστη, αλλά που θα έπαιζε ρόλο στη λειτουργία των βλεφαρίδων, στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου και στην ενδοκυτταρική μεταφορά.

Η προγεννητική διάγνωση είναι δυνατή εάν έχει ανιχνευθεί μετάλλαξη ALMS1 σε ένα μέλος της οικογένειας.

Πώς γίνεται η διάγνωση του συνδρόμου Alström m;

Η διάγνωση του συνδρόμου Alström m δεν είναι εύκολη, λόγω της επικάλυψης ορισμένων κλινικών πτυχών αυτής της νόσου με άλλες ασθένειες. Το σύνδρομο είναι πολύ σπάνιο, ελάχιστα γνωστό και μερικές φορές οι ασθενείς με ALMS θεωρούνται λανθασμένα ότι έχουν άλλες πιο γνωστές ασθένειες όπως το σύνδρομο Bardet-Biedl, η συγγενής αμαύρωση Leber, η σποραδική διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, το σύνδρομο Usher και ορισμένες μιτοχονδριακές διαταραχές. Εκτός από τον χαρακτηριστικό φαινότυπο και τη σχετική κλινική διάγνωση για τη διάγνωση του συνδρόμου Alström m, είναι απαραίτητη η διεξαγωγή μελέτης του γονιδίου ALMS1 για την ανίχνευση μεταλλάξεων.

Πολύ συχνά κλινικά σημεία:

Εμπλεκόμενα συστήματα: Οπτικό σύστημα.

Η δυστροφία του αμφιβληστροειδούς εμφανίζεται πολύ νωρίς, συνήθως ήδη από τον πρώτο χρόνο της ζωής, και η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι μια χαρακτηριστική πτυχή του ALMS. Οι πρώιμες διαταραχές της όρασης περιλαμβάνουν νυσταγμό που εμφανίζεται νωρίς τους πρώτους μήνες της ζωής, βλεφαρόσπασμο δευτερογενή στη φωτοφοβία και μείωση της οπτικής οξύτητας. Την πρώτη δεκαετία της ζωής, παρατηρείται προοδευτική απώλεια της όρασης που συνήθως οδηγεί σε τύφλωση, μέχρι την απώλεια της αντίληψης του φωτός, τη δεύτερη δεκαετία. Μια άλλη τυπική πτυχή της εμπλοκής των ματιών στο ALMS είναι η εμφάνιση οπίσθιου υποκαψικού καταρράκτη. Μερικοί ασθενείς μπορούν επίσης να παρατηρήσουν ατροφία της ίριδας, θηλώδη θηλή του οπτικού νεύρου, εκφύλιση της ωχράς κηλίδας με εμφάνιση σελοφάν, απώλεια του αντανάκλαστικού του βοθρίου και εμφάνιση αλατιού και πιπεριού που επηρεάζει τον οπίσθιο πόλο του οφθαλμού. Η ακτινοαγγειογραφία δείχνει μελαγχρωματική επιθηλιακή ατροφία του συρρέοντος, σοβαρού και διάχυτου αμφιβληστροειδούς. Ο νυσταγμός τείνει να μειώνεται με τα χρόνια και μερικές φορές εξαφανίζεται εντελώς. Ο εκφυλισμός του αμφιβληστροειδούς χαρακτηρίζεται επίσης από πρώιμη απώλεια της κεντρικής όρασης.

Η οφθαλμοσκοπική εξέταση συνήθως δεν είναι χρήσιμη για την έγκαιρη ανίχνευση του ALMS γιατί μπορεί να δείξει μια απολύτως φυσιολογική εικόνα, ειδικά τον πρώτο χρόνο της ζωής. Αργότερα είναι δυνατόν να διαπιστωθεί η τυπική μείωση της διαμέτρου των αγγείων, η ωχρότητα στο επίπεδο της θηλής του οπτικού νεύρου και η εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς, η οφθαλμοσκοπική εξέταση του οφθαλμικού υποβάθρου παρεμποδίζεται έντονα από την παρουσία καταρράκτη.

Σύστημα ακοής.

Η νευροαισθητήρια απώλεια ακοής, προοδευτική και αμφοτερόπλευρη, είναι τυπικά παρατηρήσιμη σε ασθενείς με ALMS.

Αντίθετα, φαίνεται να διατηρείται η αιθουσαία λειτουργία. Σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, οι λοιμώξεις του μέσου ωτός ξεκινούν πολύ νωρίτερα στα παιδιά και με μεγαλύτερη συχνότητα.

Δεδομένου ότι η απώλεια ακοής εξελίσσεται αργά και αρχίζει μετά την απόκτηση λεκτικών δεξιοτήτων, η γλωσσική εξασθένηση συνήθως δεν σχετίζεται. Τα πρώτα συμπτώματα της απώλειας ακοής χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση εμβοών, εμβοών και ο ασθενής σταδιακά χάνει την ικανότητα κατανόησης των λέξεων. Το ακουόγραμμα γενικά δείχνει μια προοδευτική και συμμετρική επιδείνωση στην αντίληψη των ήχων τόσο για υψηλές όσο και για χαμηλές συχνότητες. Ωστόσο, η χρήση ακουστικών προθέσεων καθιστά δυνατή τη διάρθωση του ελαττώματος της ακοής στις περισσότερες περιπτώσεις.

Ενδοκρino-μεταβολικό σύστημα

Ένα κοινό χαρακτηριστικό σε πολλούς ασθενείς με ALMS είναι η έγκαιρη ανίχνευση υπερινσουλιναϊμίας, δευτερογενούς στην περιφερική αντίσταση, η οποία οδηγεί με τα χρόνια σε εικαζόμενες εικόνες σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Οι μοριακές βάσεις της αντίστασης στην ινσουλίνη στο ALMS δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί.

Οι διαβητικοί ασθενείς ALMS τείνουν να ανταποκρίνονται περισσότερο στην από του στόματος υπογλυκαιμική θεραπεία παρά στην ινσουλίνη, και όταν είναι απαραίτητο, απαιτούνται πολύ υψηλές δόσεις για να επιτευχθεί καλός μεταβολικός έλεγχος.

Αλλαγές στο μεταβολισμό των λιπιδίων και σε ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (έως περισσότερα από 1 600 mg / dl) έχουν αναφερθεί στο ALMS που δεν σχετίζονται πάντα με την αντίσταση στην ινσουλίνη ή τον διαβήτη.

Το χαμηλό ανάστημα είναι τυπικό χαρακτηριστικό των ενηλίκων ασθενών, ενώ στα παιδιά παρατηρείται συχνά φυσιολογικό ή υψηλότερο από το μέσο ύψος. Προχωρημένη οστική ηλικία συναντάται και στα παιδιά. Υπάρχουν επίσης

σποραδικές αναφορές που δείχνουν ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης στο ALMS.

Στους άνδρες, υπάρχει υπεργοναδοτροπικός υπογοναδισμός, με αυξημένες βασικές τιμές της LH-FSH και μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης. Οι γυναίκες εμφανίζουν μερικές φορές διαταραχές της περιόδου και υπερανδρογονισμό, αλλά δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπογοναδισμού. Μέχρι σήμερα, κανένας ασθενής με ALMS δεν είχε παιδιά. Ορισμένο ποσοστό ασθενών φαίνεται επίσης να πάσχει από μη αυτοάνοσο υποθυρεοειδισμό.

Η παχυσαρκία είναι ένα ιδιότυπο και σταθερό χαρακτηριστικό της παιδιατρικής ηλικίας, αλλά η αιτιολογία της είναι εντελώς άγνωστη. Το βάρος κατά τη γέννηση σε ασθενείς με ALMS είναι ωστόσο φυσιολογικό, στη συνέχεια αυξάνεται σταδιακά και από τη δεύτερη έως την τρίτη δεκαετία της ζωής, υπάρχει γενικά μια προοδευτική ομαλοποίηση του βάρους.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Η διατατική μυοκαρδιοπάθεια παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με ALMS και αποδίδεται σε ένα μη αμελητέο ποσοστό θανάτων. Στη φυσική ιστορία της καρδιοπάθειας, δύο ομάδες ασθενών φαίνεται να ξεχωρίζουν: αυτές στις οποίες η διατατική μυοκαρδιοπάθεια εμφανίζεται νωρίς μερικές φορές ως πρώτο σημάδι της νόσου ήδη στην παιδική ηλικία (συνήθως μέσα στο πρώτο έτος της ζωής) και εκείνες στις οποίες εμφανίζεται μυοκαρδιοπάθεια αργότερα στη νεαρή-ενήλικη ηλικία. Τα περισσότερα παιδιά επιβιώνουν από το πρώτο επεισόδιο καρδιακής ανεπάρκειας, αν και μερικά από αυτά μπορεί να εμφανίσουν υποτροπές τις επόμενες δεκαετίες μέχρι την εμφάνιση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Από ιστοπαθολογική άποψη, η πιο σημαντική ανακούφιση είναι για άλλη μια φορά η έντονη ίνωση του καρδιακού ιστού. Αν και η ίνωση είναι ένα ιδιόμορφο χαρακτηριστικό της νόσου, ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί ποτέ αυξημένος επιπολασμός αρρυθμιών.

Ουροποιητικό σύστημα

Οι ασθενείς με ALMS έχουν μια ορισμένη συχνότητα, ειδικά μετά τη δεύτερη έως την τρίτη δεκαετία της ζωής τους, προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Από ανατομοπαθολογικής άποψης μάλιστα είναι παρατηρήσιμη διαδικασία βαριάς νεφροαγγειοσκλήρωσης. Η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να επηρεάσει έντονα τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση των ασθενών.

Γαστρεντερικό σύστημα

Οι ασθενείς με ALMS έχουν συχνά κλινικά και εργαστηριακά σημεία ηπατικής προσβολής με τυπικά ευρήματα αύξησης των τρανσαμινασών. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της ηπατικής βλάβης είναι άγνωστοι και αυτό το όργανο επηρεάζεται από ένα πολύ ευρύ φάσμα βλαβών, ξεκινώντας από την απλή στεάτωση έως τις εικόνες κίρρωσης που αναφέρονται επίσης σε κλινικό επίπεδο με πυλαία υπέρταση. Μερικοί συγγραφείς έχουν υποστηρίξει ότι υπάρχει μια ανώμαλη μιτοχονδριακή λειτουργία στη ρίζα της ηπατικής ανεπάρκειας. Δεν φαίνεται να εμπλέκονται αυτοάνοσοι, ιικοί ή μεταβολικοί μηχανισμοί. Η ηπατική ανεπάρκεια είναι μια σχετικά συχνή αιτία θανάτου σε ασθενείς με ALMS. Η πυλαία υπέρταση είναι μια επιπλοκή της κίρρωσης του ήπατος και συχνά εκδηλώνεται με κιρσούς του οισοφάγου, ασκίτη και εγκεφαλοπάθεια.

Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση παρατηρείται σε ορισμένους ασθενείς. Σπάνια παρατηρείται οξεία παγκρεατίτιδα, η αιτία της οποίας φαίνεται να αποδίδεται στην υπερτριγλυκεριδαιμία.

Γνωστικό σύστημα.

Οι περισσότεροι ασθενείς με ALMS έχουν φυσιολογική νοημοσύνη, με φυσιολογική γνωστική ανάπτυξη, αν και ορισμένες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί με νοητική υστέρηση, ελαττώματα ομιλίας, προβλήματα επίλυσης προβλημάτων και ψυχικά προβλήματα. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών φαίνεται να έχουν νευρολογικές διαταραχές.

Ποιες είναι οι διαθέσιμες θεραπευτικές δυνατότητες επί του παρόντος για το σύνδρομο Alström;

Δεν έχουν περιγραφεί ειδικές θεραπείες για το σύνδρομο Alström. Είναι απαραίτητο για μια διεπιστημονική προσέγγιση του ασθενούς, που πραγματοποιείται από ειδικούς με εμπειρία σε αυτή την παθολογία, στο

προκειμένου επίσης να αποτραπούν οι πολλαπλές επιπλοκές του. Το σύνδρομο Alström τι δεν αφορά μόνο τον ασθενή αλλά και την οικογένειά του στην οποία είναι επομένως απαραίτητο να παρέχεται επαρκής υποστήριξη.

Κέντρα Αναφοράς Μέλος Ευρωπαϊκού Δικτύου Αναφοράς (ERN)

Καμπανία: Νάπολη-Κέντρο Αναφοράς Νεφρολογίας Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Federico II» .

Emilia Romagna: Μπολόνια - Κέντρο Αναφοράς για Παιδιατρικές Νεφρικές Νόσους Policlinico S.

Orsola-Malpighi - S. Orsola Lazio Περιοχή:

Ρώμη - Κέντρο Αναφοράς Νεφρολογίας Agostino Gemelli

University Hospital Foundation IRCCS Campania: Naples - Reference

Center for Pediatric Kidney Diseases AORN

Santobono-Pausilipon-Annunziata

Campania: Νάπολη - Κέντρο Αναφοράς για κληρονομικές αμφιβληστροειδοπάθειες AOU University of Campania "Luigi

Vanvitelli" - Cangiani Chapel Campania: Naples - Reference Center for Dysmorphology University Hospital "Federico II"

Emilia Romagna: Μπολόνια - Περιφερειακό Κέντρο Αναφοράς για Δυσμορφολογία Policlinico S.

Orsola-Malpighi - Περιοχή S. Orsola

Emilia Romagna: Reggio Emilia - Κέντρο εμπειρογνομόνων για τις σπάνιες συγγενείς δυσμορφίες και τη σπάνια νοητική αναπηρία Reggio Emilia AUSL IRCCS Arcispedale Santa Maria Nuova Emilia Romagna: Reggio Emilia - Πρωτοβάθμιο

Υπερβολικό και Εμπειρογνώμονα για το τέλος του Κέντρου AUSL IRCCS Arcispedale Santa Maria Nuova Lazio: Ρώμη - Expert

Center on Rare Eye Diseases Rome Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Lazio: Ρώμη - Expert Center

for Rare Diseases with IRCCS Transplantation Indication Child JesusSE Pediatric Hospital -LOME Παιδιατρικές νεφρικές

παθήσεις IRCCS Παιδιατρικό Νοσοκομείο Παιδιού Ιησούς - ΓΡΑΦΕΙΟ GIANICOLO

Lazio: Rome - IRCCS Dismorphological Advice Child Jesus Pediatric Hospital - ΓΡΑΦΕΙΟ GIANICOLO

Λάτσιο: Ρώμη - Ειδικό Κέντρο για σπάνιες ενδοκρινικές παθήσεις Policlinico Umberto I

Λιγουρία: Γένοβα - Κέντρο Εμπειρογνομωσύνης για σπάνιες παιδιατρικές ενδοκρινικές παθήσεις IRCCS G. Gaslini Institute

- Παιδιατρικό Νοσοκομείο Λομβαρδία: Μιλάνο - Εξειδικευμένο Κέντρο για Κληρονομικές Διαταραχές Αμφιβληστροειδούς

ASST Santi Paolo e Carlo, Νοσοκομείο San Paolo - Πανεπιστήμιο του Μιλάνου Λομβαρδία: Μιλάνο - Κέντρο αναφοράς για

Παιδιατρικές νεφρικές παθήσεις IRCCS Ca 'Granda Foundation - Ospedale Maggiore Policlinico.

Λομβαρδία: Μιλάνο - Κέντρο Αναφοράς για τη Δυσμορφολογία IRCCS Ca 'Granda Foundation - Ospedale Maggiore Policlinico

Σικελία: Μεσσήνη - Εξειδικευμένο κέντρο για σπάνιες ενδοκρινικές παθήσεις AOU Policlinico "G. Μαρτίνο"

Τοσκάνη: Φλωρεντία - Κέντρο Αναφοράς για σπάνιες νεφρικές παθήσεις Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Anna Meyer Τοσκάνη:

Φλωρεντία - Κέντρο Αναφοράς για κληρονομικούς εκφυλισμούς αμφιβληστροειδούς Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Careggi

Τοσκάνη: Σιένα - Κέντρο Αναφοράς για τη δυσμορφολογία Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Senese - Νοσοκομείο Santa Maria

alle Scotte

Veneto: Camposampiero-Κέντρο Αναφοράς για μελαγχρωστική αμφιβληστροειδίτιδα της Περιφέρειας Βένετο

Εταιρεία ULSS 6 Eugenea - Hospital of Camposampiero

Βένετο: Πάντοβα-Κέντρο Αναφοράς Παιδιατρικών Νεφροπαθειών Νοσοκομείο της Πάντοβα

Veneto: Padova-Κέντρο Αναφοράς για το Νοσοκομείο Δυσμορφολογίας της Πάντοβα

Βένετο: Βερόνα - Κέντρο ειδικών για σπάνιες ενδοκρινικές παθήσεις_Νοσοκομείο Βερόνα

Ολοκληρωμένο Πανεπιστήμιο της Βερόνας - Νοσοκομείο Borgo Trento

Λιγουρία: Γένοβα - Κέντρο Εμπειρογνομόνων για Σπάνιες Οφθαλμικές παθήσεις Genoa IRCCS Hospital Policlinico San

Martino - IST - DIMI

Piedmont: Turin - Expert Center on Transplantation in Children_Torino AOU City of Health and Science of Turin - Molinette

Hospital Veneto: Πάντοβα-Κέντρο αναφοράς για σπάνιες κρανιοπροσωπικές δυσπλασίες Hospital of Padua Lazio: Rome -

Reference Center for Pediatric Pediatric Ασθένειες Σπάνιες IRCCS Παιδί Ιησούς

Παιδιατρικό Νοσοκομείο - ΓΡΑΦΕΙΟ SAN PAOLO

Veneto: Mestre - Κέντρο Αναφοράς για σπάνιες οφθαλμικές παθήσεις Ulss 3 Serenissima - Ospedale dell'Angelo

Campania: Naples - Εξειδικευμένες συμβουλές για τις παθήσεις του κληρονομικού οφθαλμού AOU University of

Campania "Luigi Vanvitelli" - Παρεκκλήσι Cangiani



Funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union